

# ПРИЛОЖЕНИЕ НА КОНТРОЛЕН 18F-FDG ПЕТ/КТ ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЕПИТЕЛНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ

Цветелина Йорданова<sup>1,2</sup>, Аделия Клисарова<sup>1,2</sup>, Борислав Чаушев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

<sup>3</sup>Катедра по пародонтология и дентална имплантология, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

## THE USEFULNESS OF FOLLOW-UP 18F-FDG-PET/CT FOR PATIENTS WITH MALIGNANT EPITHELIAL HEAD AND NECK CANCER

Tsvetelina Yordanova<sup>1,2</sup>, Aneliya Klisarova<sup>1,2</sup>, Borislav Chaushev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Imaging Diagnostics, Interventional Radiology and Radiotherapy, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine and Metabolic Therapy, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

<sup>3</sup>Department of Periodontology and Dental Implantology, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

**Целта** на нашето проучване бе да оценим приложението на неинвазивния 18F-FDG ПЕТ/КТ при проследяване на злокачествени епителни тумори на глава и шия (ЗЕТГШ) след лечение.

**Материали и методи:** Направихме подбор между 29 пациенти със ЗЕТГШ, преминали през Клиниката по нуклеарна медицина в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, за проследяване с контролен FDG-ПЕТ/КТ след курабилно лечение, което не включва оперативно, и анализирахме 19 от тях в периода януари 2015 - декември 2017 година. При всички пациенти отговорът от лечение бе оценен с посттерапевтичен FDG-ПЕТ/КТ след стадиране и бяха проследени с контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ. Пациентите с позитивен ПЕТ/КТ резултат бяха хистологично верифицирани или доуточнени с допълнително образно изследване.

**Резултати:** Анализирахме ретроспективно 19 пациенти с ЗЕТГШ с 18F-FDG ПЕТ/КТ изследвания, 13 мъже и 6 жени. За анализ бяха включени 19 резултата, при които от 18F-FDG ПЕТ/

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of our study was to evaluate the use of follow-up noninvasive FDG-PET/CT in patients with malignant epithelial head and neck cancer (MEHNC).

**Materials and Methods:** We reviewed 29 patients and analyzed 19 with MEHNC with curative-intent non-surgical treatment who underwent baseline, response assessment and follow-up FDG-PET/CT in the period 2015–2017. Patients with positive findings of FDG-PET/CT were histologically verified.

**Results:** We analyzed 19 patients (13 males and 6 female). The FDG-PET/CT results showed remission in 58% and recurrence in 42%: local (n=5), nodal (n=2) and systemic recurrence (n=1). There were 5 true positive FDG-PET/CT results, 14 true negative and no false positive or false negative results. The histopathological result confirmed local recurrence in 5 patients in the following localizations: larynx, hard palate, soft palate, tonsils and gingiva. FDG-PET/CT had a sensitivity of 100%, specificity of 100%, PPV of 100%, NPV of 100%, and accuracy of 100%. The Kaplan-Meier analyses determined survival of 21.8 months until the

КТ показа: ремисия при 58% (n=11) и рецидив 42% (n=8): 5 локални, 2 нодални и 1 системен рецидив. FDG-ПЕТ/КТ резултатът бе действително позитивен за локален рецидив при 5-има пациенти, действително негативен при 14, нямаше фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати. Хистологичният резултат потвърди локален рецидив при 5-има пациенти в следните локализации: ларинкс, твърдо небце, меко небце, тонзила и гингива. Изчислихме стойности на чувствителност, специфичност, позитивна предсказваща стойност, негативна предсказваща стойност и точност на контролния FDG-ПЕТ/КТ при проследяване след лечение на ЗЕТГШ, за детекция на локален рецидив, както следва: 100%, 100%, 100%, 100% и 100%. Чрез анализ на Каплан-Майер определихме преживяемост до поява на първи локален рецидив, установен с контролен FDG-ПЕТ/КТ – 21,8 месеца.

**Заклучение:** 18F-FDG ПЕТ/КТ е ефективен метод за проследяване след лечение на ЗЕТГШ и може да открие надеждно локален рецидив.

**Ключови думи:** контролен посттерапевтичен 18F-FDG-ПЕТ/КТ, тумори на глава и шия, рецидив, проследяване, неинвазивен образен метод

## ВЪВЕДЕНИЕ

Приложението на FDF-ПЕТ/КТ в клиничната практика за проследяване на ЗЕТГШ е от съществено значение за ранното откриване на рецидив, с което позволява навременното му лечение и по-добра прогноза. Поради промяна в анатомията на структурите в областта на първичния тумор след проведено оперативно лечение или лъчелечение се затруднява установяването на рецидив при клиничен преглед и изобразяването му с конвенционални образни модалности като КТ и МРТ. [Shin-AeKim](#) и екипът му (1) включват 278 пациенти в проспективно проучване. При пациентите е проведена оперативна интервенция, дефинитивно лъчелечение или съчетана химиотерапия с лъчелечение. Екипът установява, че посттерапевтичният FDG-ПЕТ/КТ открива рецидив при 98.5% от пациентите и може да се използва като независим предиктор за лоша преживяемост след лечение при карциноми в областта на глава и шия. Хибридният FDG-ПЕТ/КТ е по-ефективен метод, с по-висока точност и приложението му редуцира двусмислените резултати, като позволява корелиране на функционал-

onset of the first local recurrence established with control FDG-PET/CT.

**Conclusion:** The 18F-FDG PET/CT is an effective method for monitoring the period after treatment in patients with MEHNC and may reliably detect a local recurrence.

**Keywords:** control post-treatment 18F-FDG PET/CT, malignant epithelial head and neck cancer, recurrence, follow-up, noninvasive imaging tool

ните промени от ПЕТ образа с тези от КТ и точно определяне на анатомичната им локализация (2).

**Целта** на нашето научно проучване бе да оценим приложението на контролния 18F-FDG ПЕТ/КТ при проследяване на злокачествени епителни тумори на глава и шия (ЗЕТГШ) след лечение.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

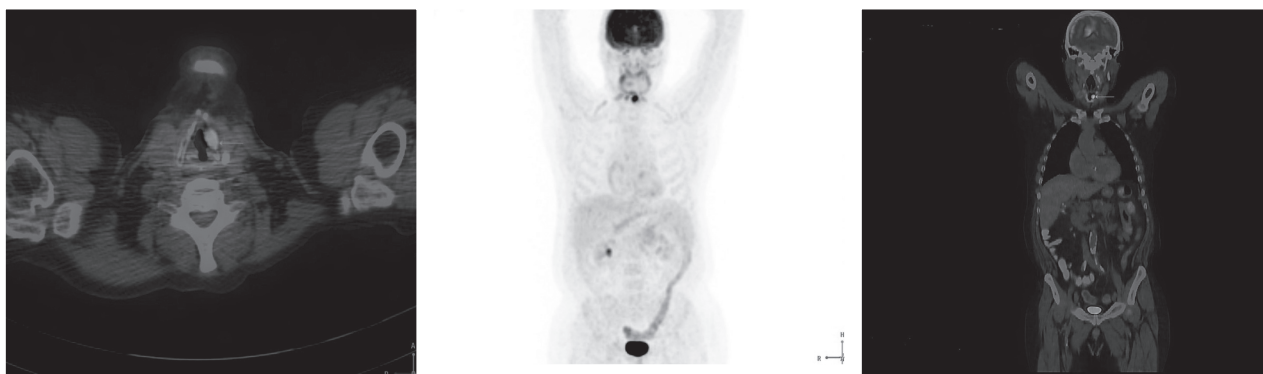
Ретроспективно разгледахме общо 29 пациенти с контролен FDG-ПЕТ/КТ при пациенти със злокачествени епителни тумори на глава и шия, след стадиране и оценка с посттерапевтичен ПЕТ/КТ. Анализирахме 19 пациенти от които 16 мъже и 3 жени, на възраст 37-69 години. FDG-ПЕТ/КТ установи правилно рецидив при 8 пациенти, като 5 бяха локални в ложето на първичния тумор, 2 нодални с ангажиране на метастатични лимфни възли и 1 системен рецидив с презентация в далечни метастази. При 14 пациенти FDG-ПЕТ/КТ резултатът бе действително негативен. Нямаше нито един фалшиво позитивен или фалшиво негативен резултат. При всички пациенти бяха проведени 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване и физикален преглед: с оглед на лока-

лен статус, палпация на шия и ендоскопия с биопсия от суспектно малигнено огнище, описано от FDG-ПЕТ/КТ, след преглед при съответния специалист според локализацията на първичния тумор (ЛЧХ или УНГ) и ТАБ или ексцизия на метастатичен лимфен възел при пациентите с нодален рецидив. При всички пациенти бе проведено F18-FDG ПЕТ/КТ изследване не по-рано от 4 часа след последното нахранване. Пациентите бяха предупредени да не консумират сладки 3 дни преди изследването, да не провеждат физическа активност, да не пият кафе, да не пушат тютюн и да не дъвчат дъвка преди изследването. Подготовката на пациентите включваше още представяне на актуални стойности на лабораторните показатели: урея, креатинин и кръвна захар. Изчаквахме необходимите периоди след проведено лечение, за да проведем ПЕТ/КТ съответно: 1 месец след химиотерапия или хирургична интервенция и 3 месеца след лъчелечение. На всички пациенти в деня на изследването бе снета анамнеза и подписаха информирано съгласие. След венозно инжектиране с активност 3-5 MBq/kg (0,08-1,35mCi) 18F-FDG пациентите бяха настанявани в отоплени индивидуални боксове, където пиеха литър вода с 1 ампула йод съдържащо контрастно вещество, при липса на алергия към йод. ПЕТ/КТ изследването бе проведено между 60 и 90 минути след инжектиране на маркираната с 18F глюкоза. Изследването бе извършено на апарат Phillips Gemini TF (произведен 2009 година, комбиниращ 16-срезова КТ и ПЕТ в 3D режим) по протокол Body PET/CT легнали по гръб с ръце до тялото и допълнително по протокол Head and Neck с ръце над главата. Автоматична софтуерна реконструкция генерира ПЕТ образи, които комбинирани с КТ образи позволиха интерпретация на хибридни fusion ПЕТ/КТ образи за функционална и анатомична оценка на находките в цялото тяло. Интерпретацията на функционално-морфологичните образи бе осъществена от специалисти по нуклеарна медицина по два метода: полуколичествена оценка с измерване стойност на полуколичествен индекс SUVmax и чрез качествена визуална оценка. Стойност на SUVmax бе генериран автоматично след очертаване на зона около най-интензивното фокално натрупване на ПЕТ/КТ образа, което е суспектно за малигнено огнище, след което софтуерно бе генерирана автоматично стойност на SUVmax. Визуалната оценка характеризира находките от FDG-ПЕТ/КТ в две категории: позитивна- суспектно малигнено огнище, и негативна - без малигнитет. Активността на всяко суспект-

но малигнено огнище от ПЕТ/КТ бе сравнявана с околните тъкани и чернодробната активност и бе търсено наличие на подлежаща лезия на КТ образа. Позитивните ПЕТ/КТ резултати бяха хистологично верифицирани, а действително негативните и фалшивите резултати бяха проследявани или доуточнявани с друго образно изследване. Изчислихме стойности на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на рецидив на ЗЕТГШ за специфичност, чувствителност, PPV, NPV и точност по стандартни формули и използвахме анализа на Kaplan Maier за установяване на преживяемост до първи локален рецидив, установен с контролен FDG-ПЕТ/КТ.

## РЕЗУЛТАТИ

Периодът на проследяването с контролен FDG-ПЕТ/КТ бе вариабелен и обхваща времето от приключване на лечението до първи контролен посттерапевтичен ПЕТ/КТ. Медианата на проследяване бе 11 месеца (6-28). Разпределение на пациентите според клиничен стадий на тумора при стадиране: I (n=3), II (n=4), III (n=7), IVA (n=4) и IVB (n=1). Т стадий на първичния тумор: T1 (n=4), T2 (n=8), T3 (n=4) и T4 (n=3). N стадий на лимфните възли: N0 (n=11), N1 (n=5), N2 (n=2) и N3 (n=1). Вид на проведената терапия: дефинитивно ЛЛ (n=5), съчетано ЛЛ/ХТ с Цисплатина (n=10), съчетано ЛЛ с терапия с Цетуксимаб (n=3) и 3 курса неoadювантна ХТ, съчетана с ЛЛ/ХТ с Цисплатина (n=1). Установихме 5 локални рецидива при ЗЕТГШ в различни локализации: твърдо небце, меко небце, ларинкс, тонзила и гингива. При 40% времето на поява на локалния рецидив бе през първата година след диагностициране, а 60% от тях преди втората година. 40% от пациентите с локален рецидив бяха провели съчетано ЛЛ/ХТ, 40% дефинитивно ЛЛ и 20% дефинитивно ЛЛ, съчетано с таргетна терапия с Цетуксимаб. Установихме следните стойности на FDG-ПЕТ/КТ за детекция на първи локален рецидив на ЗЕТГШ: чувствителност 100%, специфичност 100%, точност 100%, PPV 100% и NPV 100%. Изчислихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на физикален метод за установяване на локален рецидив. Резултатите от физикалния метод бяха следните: 4 действително позитивни, 2 фалшиво позитивни, 1 фалшиво негативен и 12 действително негативни. Установихме стойности на физикалния метод за детекция на локален рецидив: чувствителност 80%, специфичност 85.7%, точност 84%, PPV 66.66% и NPV 92%. От нашите резултати установихме, че само FDG-ПЕТ/КТ методът откри-



Фиг. 1,2,3. Аксиален ПЕТ/КТ образ, MIP и целотелесен коронарен ПЕТ/КТ образ, демонстриращи ранен рецидив на карцином в лява гласна връзка на ларинкс.

ва всички локални рецидиви 100% (n=5), а физикалните методи само 80% от тях. При 1 пациент физикалният преглед с ендоскопия не установи рецидив в ларинкс, при 57-годишен мъж, провел дефинитивно ЛЛ по повод ранен карцином (T1N0M0) (фиг. 1,2,3).

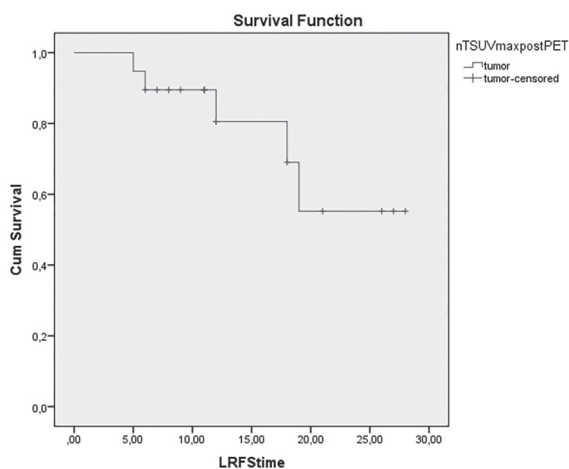
Определихме преживяемостта до поява на първи локален рецидив на ЗЕТГШ, установен с FDG-ПЕТ/КТ. Времевият период, включен в анализа на преживяемостта, обхваща времето от края на лечение до настъпване на първи локален рецидив, регистриран с контролен трети пореден FDG-ПЕТ/КТ. Медианата на проследяване бе 6 месеца (7-19). От сървайвъл анализа на Карпан Маиер установихме, че времето до появата на първи локален рецидив (при 5-има от пациентите) бе приблизително 21,8 месеца, с интервал на доверие (CI 17,483 - 26,132) - фиг. 4.

Нашите резултати показват, че с контролен FDG-ПЕТ/КТ се установява първи рецидив на ЗЕТГШ само при мъже под 60 години (n=8). Най-често рецидив бе установен при пациенти с първичен ЗЕТГШ в устна кухина (в гинги-

ва, език и твърдо небце 15.8% (n=3), по-рядко в орофаринкс и ларинкс при 10.5% (n=2) и най-рядко в хипофаринкс 5.3% (n=1). Противно на очакваното за поява на рецидив предимно при високорискови пациенти в стадий T3-4N2 нашите резултати показват, че от анализиранияте пациенти с първи рецидив на ЗЕТГШ почти половината с локален рецидив са нискорискови с ранен T стадий: T1 стадий при 15.8% (n=3) (в ларинкс (n=2) и в устна кухина - гингива при 1 пациент), следван от тумори в T2 стадий при 10.5% (n=2) в хипофаринкс и тонзила, в T3 стадий при 10.5% (n=2) (език и меко небце) и най-рядко при пациенти в T4 стадий при 5.3%(n=1) твърдо небце. Най-често пациентите в нашето проучване рецидивираха, без да са имали метастази в регионални лимфни възли при стадиране N0 21% (n=4), по-рядко в N1 стадий 10.5% (n=2) и най-рядко при N2 и N3 стадий 5.3% (n=1). Най-често рецидиви установихме при пациенти след проведено съчетано лъчелечение (ЛЛ) с химиотерапия (ХТ) 26.3% (n=5). Половината от пациентите проследявани с FDG-ПЕТ/КТ, които бяха лекувани със съчетано ЛЛ/ХТ, бяха в ремисия, а другата половина с рецидив. Най-често пациентите с първи локален рецидив бяха в първоначален III или IVB клиничен стадий при стадиране 15.8% (n=3) и най-рядко в I клиничен стадий при 10,5% (n=2).

### ОБСЪЖДАНЕ

Ние установихме, че при проследяване на ЗЕТГШ след курабилно лечение трябва да се прилага контролен FDG-ПЕТ/КТ за ранно откриване на локален рецидив и навременното му лечение. От характеристика на пациентите в нашето проучване с първи рецидив на ЗЕТГШ, независимо от вида (локален, нодален или системен), резултатите показват, че пациентите са мъже, на възраст под 60 години, с ранен стадий на първичния



Фиг. 4. Анализът на Карпан Маиер за установяване на преживяемост до първи локален рецидив



тумор при стадиране - T1, без метастази в регионални лимфни възли - N0, в III и IVA инициален клиничен стадий и с локализация на първичния тумор в устна кухина (твърдо небце, гингива, език), следвани от ларинкс и орофаринкс. Прави впечатление, че почти половината 40% (2/5) от пациентите с локален рецидив бяха в I клиничен стадий (T1N0M0), което ни дава повод да не подценяваме риска от ранен рецидив при нискорискови пациенти със злокачествени епителни тумори в глава и шия, при които контролен посттерапевтичен ПЕТ/КТ би могъл да установи надлежно малък локален рецидив, чието навременно лечение би било успешно. От нашите резултати може да заключим, че при негативен 18F-FDG ПЕТ/КТ резултат категорично може да бъде изключен рецидив при ЗЕТГШ.

### ИЗВОДИ

Целотелесният FDG-ПЕТ/КТ, проведен контролно след приключване на лечение, има по-висока чувствителност и NPV за детекция на първи локален рецидив при проследяване на пациенти със ЗЕТГШ при сравнение с физикалния метод, съответно 100%, 100% и 80%, 92%. FDG-ПЕТ/КТ открива всички локални рецидиви. Нашите резултати показват, че при 40% - близо половината от пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия, първи локален рецидив се установява при ранен стадий на първичния тумор (T1) и при липса на метастатични лимфни възли (N0). FDG-ПЕТ/КТ може да установи първи локален рецидив на ЗЕТГШ при суспекция или без суспекция за рецидив от физикалния преглед (1/5) с висока чувствителност 100% и висока негативна предсказваща стойност 100%. За първи път в България определихме преживяемост до поява на първи локален рецидив при пациентите със ЗЕТГШ, проследени с контролен ПЕТ/КТ - 21,8 месеца.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Shin-AeKim, Jong-LyelRoh, Jae SeungKim, Jeong HyunLee, Sang HoonLee, Seung-HoChoi, Soon YuhlNam, Sang YoonKim. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.009>
2. Schoder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT imagefusion. *Radiology*. 2004;231:65-72

#### Адрес за кореспонденция:

Цветелина Йорданова  
УМБАЛ „Св. Марина“  
бул. „Христо Смирненски“ 1  
Варна, 9010  
e-mail: cvetijordanova@gmail.com